

Endotelfunksjon målt med FMD-metoden hos eliteklatrer i forhold til kontrollgrupper

basalfysiologisk forskning

Kjersti Ødegård

Kull Høst 2009



Prosjektoppgave

UNIVERSITETET I OSLO

Dato 19.09.2014

Tittelblad

Endotelfunksjon målt med FMD metoden hos sportsklatrere i forhold til kontrollgrupper.



Hannah Midtbø "in action" (<http://www.ba.no/sport/article6371923.ece>)



Magnus Midtbø "in action" (<http://www.loevvehjerter.no/?p=230>)

Takk!

Jeg vil rette en stor takk til veileder Jonny Hisdal for positivt engasjement gjennom hele prosessen. Det har vært et langtekkelig og lærerikt prosjekt. Det har vært spennende å få et innblikk i forskningsverdenen. Takk for gjentatte veiledningsmøter hvor jeg har ankommet motløs, og gått igjen full av energi og pågangsmot, i forhold til alle livets prosjekter. Du er et utrolig motiverende forbilde. Jeg er takknemlig for at du alltid har tatt deg tid, og for at du aldri mistet troen på meg, ei heller prosjektet. Jeg er takknemlig for at du er nøktern og ambisiøs på samme tid. Det siste er helt i tråd med min stil.

En stor takk til stipendiat Øyvind Heiberg Sundby for positivt engasjement og hjelp til praktisk gjennomføring av studien. Jeg hadde ikke klart det uten deg. Takk for hjelp til å finne gode, relevante artikler, og oppstarten på skriveprosessen.

Takk til forsøkspersoner. Takk til klatrelandslaget som stilte opp på kort varsel. En spesiell takk til Ingfrid Matningsdal Thorjussen for nødvendig rekrutteringsarbeid på Klatreverket. Takk til mine kjære, sporty, støttende venner som stilte opp som kontroller.

Copyright Forfatter

År: 2014

Tittel: “Endotelfunksjon malt med FMD metoden hos sportsklatrere sammenlignet med kontrollgrupper”.

Forfatter: Kjersti Ødegård

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

ABSTRACT

Background: Although human and animal studies demonstrate improved endothelial function after exercise interventions, recent studies indicate that vascular structure and function in extremities used specific in sports are different among athletes who have adapted to years of consistent training. Some, but not all studies of conduit artery flow-mediated dilation (FMD) demonstrate improved endothelial-dependent function after an exercise intervention. Although studies using both human and animal subject indicate that exercise training augments arterial endothelial function, endothelial-dependent function in athletes remains largely unexplored.

Purpose: To compare endothelial-dependent function, peak blood flow and artery size of the brachial artery in elite athletes, who are adapted to years of upper-limb dominant activities, to those who have been practicing the same activity for a shorter time and of age-matched controls.

Methods: Six elite climbers (5 boys, 1 girls, 27 (5,8) years), five climbers at exercise level (1 boy, 4 girls, 28 (5,5) years) and eleven healthy able-bodied controls (5 boys, 6 girls 27 \pm 2 years) were studied using high-resolution ultrasonography. Brachial diameter was examined at rest and following 5 min of forearm ischemia. Flow-mediated dilation [FMD]), diameter size and peak blood flow were measured using 10-MHz multifrequency linear array probe.

Results: We found no difference in conduit artery FMD in athletes compared to controls. Athletes demonstrated a significant higher artery size than the climbers at exercise level, this difference did we not see compared to the control group with no specific training background. There is a tendency that bigger artery size gives a higher peak blood flow in athletes compared to controls.

Conclusions: These different responses in the elite athletes vs. controls suggest a well-adapted local vasculature.

Key Words: flow-mediated dilation, arterial diameter, brachial artery, high-resolution ultrasound, peak blood flow.

Innholdsfortegnelse

ABSTRACT	IV
1 INTRODUKSJON.....	1
1.1 Endotel Fysiologi	1
1.2 Forsøk med ultralyd for å måle FMD	2
2 METODE.....	4
2.1 Forsøkspersoner	4
2.2 Studie protokoll.....	4
2.3 Målinger.....	5
2.4 Blodstrøms-mediert vasodilatasjon	5
2.5 Data analyser	5
2.6 Statistiske analyser.....	6
3 RESULTATER.....	7
3.1 Demografi	7
3.2 Endotelfunksjon.....	7
3.3 Arteriediameter.....	9
3.4 Blodstrøm	10
4 DISKUSJON.....	13
4.1 Arteriediameter.....	13
4.2 Blodstrøm	13
4.3 Endotelfunksjon.....	14
4.4 Studiens begrensninger	15
5 Konklusjon	16
Referanseliste	17

1 INTRODUKSJON

Sirkulasjonsfysiologi er et fagfelt det er forsket mye på siden midten av forrige århundre (Moncada & Higgs, 2006). Det finnes utallige artikler og mangfoldig evidensbasert kunnskap. Til tross for dette øker forekomsten av hjerte-kar sykdom, særlig i vestlige deler av verden. Det er multiple årsaker til det, først og fremst livsstil og miljø. Det er bevist at trening reduserer risiko for utvikling av hjerte-/karsykdom. Det er fortsatt mye vi ikke vet om denne komplekse sammenheng (Dawson, Green, Cable, & Thijssen, 2013). Er det slik at mer trening med høyere intensitet, hyppighet og mengde bedrer kar-funksjonen desto mer? Endotel, det innerste cellelaget i blodårene har stor betydning for dette forskningsfeltet.

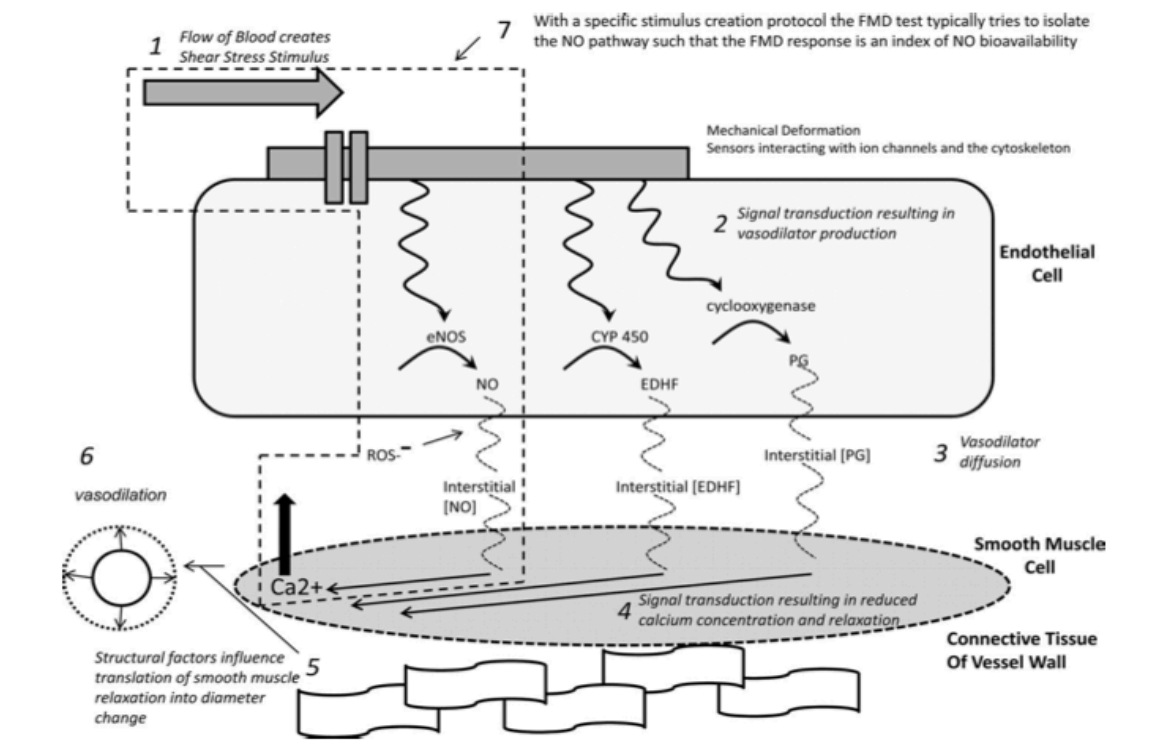
1.1 Endotel Fysiologi

Endotel er det innerste cellelaget i blodårene, og er en aktiv biologisk overflate mellom blod og omliggende vev. Enlaget kontinuerlig endotel på innsiden av arterier og vener danner et unikt tromboresistent lag mellom blod og potensielt trombogent subendotelialt vev. Endotelet modulerer tonus, vekst, hemostase og inflammasjon gjennom hele sirkulasjonssystemet (Mohler et al., 2013). Endotelet har organspesifikk struktur og funksjonelle variasjoner i karsengen, ut i fra morfologi og permeabilitet klassifiseres det som "kontinuerlig-", "fenestrert-" og "diskontinuerlig-" endotel (Moncada & Higgs, 2006).

I basalmodus fungerer endotelet ved å opprettholde blodårene relativt dilatert. Endotel produserer vasoaktive hormoner, blandt annet Nitrogen Oksid (NO), og har kapasitet til å respondere på disse, og ulike fysiologiske stimuli (Dawson et al., 2013). Blodårene dilaterer som respons på skjærekrefter ("shear stress"; friksjonskrefter mot endotelets cellemembran), en prosess kalt blodstrøms (Flow)-mediert vasodilatasjon (FMD) (figur 1). Måling av FMD er en klinisk metode for å evaluere endotelfunksjon (Mohler et al., 2013).

Nitrogen Oksid (NO) har flere funksjoner i organismen. Det har en sentral plass i regulering av blodstrøm, og ved måling av FMD bidrar NO med >50% av den vasodilaterende effekten i følge en nylig publisert metaanalyse i tidsskriftet "American heart association" (Green, Dawson, Groenewoud, Jones, & Thijssen, 2014). Denne studien konkluderer med at til tross for at det er flere andre substanser og faktorer som er med og regulerer blodstrømmen er FMD en god metode for å måle den NO- medierte fraksjonen av den vasodilaterende effekten. NO har en halveringstid på noen sekunder, og påvirker bare nærliggende celler til produksjonssted. NO dannes fra L-Arginine, molekylært oksygen og NADPH med enzymet Nitrogen Oksid synthase (eNOS). Effekten av NO er regulert av mengden syntese (Vinay Kumar, 2002)

FMD TECHNIQUES AND METHODS



Bilde 1: Skjematisk fremstilling av stegene involvert i Blodstrøms-mediert dilatasjon fra initiering av stimuli fra skjærekrefter → Vasodilatasjon.

Steg 1: skjærekrefter fra blodstrømmen påvirker mekanoreseptorer. 2. Signalkaskade (involverer ulike enzymer eNOS, CYP 450, Cyclooxygenase) resulterer i produksjon av vasodilaterende substanser. 3. Diffunderer fra endotelcellene til glatt muskulatur (NO kan reagere med reaktive oksygen radikaler og minske biotilgjengeligheten). 4. Vasodilaterende substanser i gl. m. trigger en signalkaskade som resulterer i lavere Ca^{2+} - konsentrasjon, og gir vasorelaksasjon. 5. Veggstrukturen i åren (veggtykkelse, mengde kollagen/elastin) kan influere diameterendring, og graden av muskelrelaksasjon. 6. FMD kvantifiseres som endring i årediameter fra baseline, før stimuli fra skjærekrefter. 7. Måling av FMD tilstreber å isolere signalveien til NO, og blir sett på som index for NO – tilgjengelighet.

(Thijssen et al., 2011)

1.2 Forsøk med ultralyd for å måle FMD

Bruk av ultralyd for å måle blodstrøms-mediert vasodilatasjon (FMD) i a. brachialis under reaktiv hyperemi er en ikke-invasiv metode for å måle perifer endotel-avhengig vasodilatasjon. Metoden er også kostnadseffektiv, portabel og reproducerbar, og egner seg således godt som studiedesign for ulike forsøksgrupper (Thijssen et al., 2011). De fleste studier som er gjort på endotelfunksjon har blitt utført på personer med risiko for kardiovaskulær sykdom (CAD), som røyking, insulinresistent diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, og de med diagnostisert koronar sykdom. Gjentatte epidemiologiske studier har vist at disse gruppene har endotel dysfunksjon. Det måles lavere FMD hos røykere, og barn med familiær hyperkolesterolemi (FH) (Celermajer et al., 1992).

Flere studier som er gjort på både dyr og mennesker hevder at trening og fysisk aktivitet forbedrer vasomotorisk funksjon. En tidligere studie har demonstrert større %-vis endring i FMD hos relativt godt trente mannlige langdistanse løpere (VO_{2max} : 61.24 ± 5.43) (Kasikcioglu et al., 2005). I denne studien fant forfatterne en signifikant positiv sammenheng mellom maksimal aerob kapasitet (VO_{2max}) og FMD ($r = 0,69$, $p < 0,001$), som indikerer forbedret vaskulær tilpasning etter langvarig utholdenhetstrening. I kontrast til dette fant en annen studie, som så på FMD% hos ulike grupper toppidrettsutøvere (kanopadlere ($n=12$), squashspillere ($n=13$), bein-dominerende idretter som løpere/syklister/triatleter ($n=13$), mot alders- og kjønnslik kontrollgruppe ($n=16$)), signifikant reduksjon av FMD% ($p < 0,05$) hos squashspillerne, og ingen forskjell mellom de andre gruppene. Utøverne hadde derimot større lumen og mindre veggtykkelse (Green et al., 2013). Inntil nå er studier på Blodstrøms mediert dilatasjon (FMD) hos individer med lang treningsbakgrunn uten konklusjon. Formålet med denne studien var å undersøke maksimal blodstrøm, FMD og størrelsen på a. brachialis hos elite-/ utøvere som har utført sportsklatring over en tid.

Vi lagde en hypotese med utgangspunkt i at klatring er en aktivitet med stort innslag av statisk muskelarbeid sammenlignet med andre idretter (Mitchell, Haskell, Snell, & Van Camp, 2005). Vi antok at disse utøverne er godt vant med intermitterende hypoksi og reaktiv hyperemi, og at den treningstilpassede fysiologiske responsen vil gi bedret endotel funksjon. Vår hypotese var at sportsklatrere på elitenivå har bedre endotelfunksjon, derav økt FMD, sammenlignet med en gruppe klatrere på høyt mosjonsnivå, og en gruppe kontroller med variert treningsbakgrunn.

Anatomiske strukturer er beskrevet på latin.

2 METODE

2.1 Forsøkspersoner

Totalt ble 22 forsøkspersoner inkludert. Forsøkspersonene ble delt i en gruppe med eliteklatrere (n=6), mosjonsklatrere (n=5) og kontroller (n=11). Eliteklatrerene konkurrerer på nasjonalt og internasjonalt nivå, og ble rekruttert gjennom landslagssjefen for det norske klatrelandslaget. Gruppen med mosjonsklatrere er klatrere på relativt høyt mosjonsnivå ble rekruttert via bekjenskaper og observasjoner på «Klatreverket» i Oslo. Inklusjonskriterie for eliteklatrer er at de konkurrerer på internasjonalt nasjonalt nivå mens mosjonsklatrerene trener klatring 6-10 timer per uke, og har trent klatring > 2 år, kunne klatre \geq grad 7.

Klatrerne ble rangert på en skala fra 1-11, hvor 1 er best, ut ifra konkurranseresultater fra blant annet Norges mesterskap.

Kontrollene var friske, frivillige venner og bekjente som bedriver variert fysisk aktivitet på mosjonsnivå. Noen av disse har vært aktive idrettsutøvere tidligere, men har ikke deltatt i organisert idrett de siste 3 årene, og trener gjennomsnittlig 5 ± 3 timer pr. uke. Demografiske data for deltagerne er vist i tabell 1. Alle deltagerne var uten kjent kardiovaskulær sykdom, diabetes, insulinresistens, hyperkolesterolemi og hypertensjon.

2.2 Studie protokoll

Forsøkspersonene ble bedt om å møte på Ullevål Universitetssykehus, ved laboratorie avdeling Aker, UUS, etter 4 timer med faste fra mat, drikke, snus. De ble bedt om å ikke foreta en hard treningsøkt 24t. i forkant. Alle målingene ble gjort i samme thermonøytrale rom (eliminerer akutt aktivering av det sympatiske nervesystemet). Samtlige forsøk ble utført på aften/kveld. Disse premissene er i følge retningslinjene (Thijssen et al., 2011) noen elementer som bidrar til å minimere konfunderende faktorer som koffein, vitaminer (antioksidanter), stimuli fra nervesystemet og døgnvariasjoner. Vi målte diameter og reaktiv hyperemi i a. brachialis etter 5 minutter med ischemi med høy-oppløselig B-mode ultralyd. Det var ingen komplikasjoner med utførelsen av studien, alle deltagerne tolererte forsøket godt.

2.3 Målinger

Deltagerne hvilte på ryggen i 15 minutter, med høyre arm ekstendert og immobilisert i en 80° abduksjonsvinkel fra torso. En blodtrykksmansjett ble plassert ca. 2cm. distalt for ole cranon for å stimulere ischemi i underarmen. Vi brukte en 10MHz multifrekvent lineær probe tilkoblet en høy-oppløselig ultralydmaskin (GE, Vivid E9 med 9L probe), som ble plassert 1-3 cm. proximalt for fossa cubitis for å ta bilder av a. brachialis i distale 3-del av overarmen (fig. 1). Fokussonen ble satt til nærmeste arterievegg. Ultralyd parametre for dybde og økende oppløsning ble brukt for å optimalisere langsgående B-mode bilder av lumen/innsiden av arterieveggen. Kontinuerlig pulserende Doppler hastigheter ble innhentet med Vivid E9. Ultralyd ble sendt inn med lavest mulig vinkel (alltid <60°), som var likt for hvert forsøk. Når et klart B-mode bilde av anterior- og posterior veggen i a. brachialis ble registrert, ble proben fiksert med et stativ slik at posisjonen ble holdt konstant gjennom forsøket (Thijssen et al., 2011).

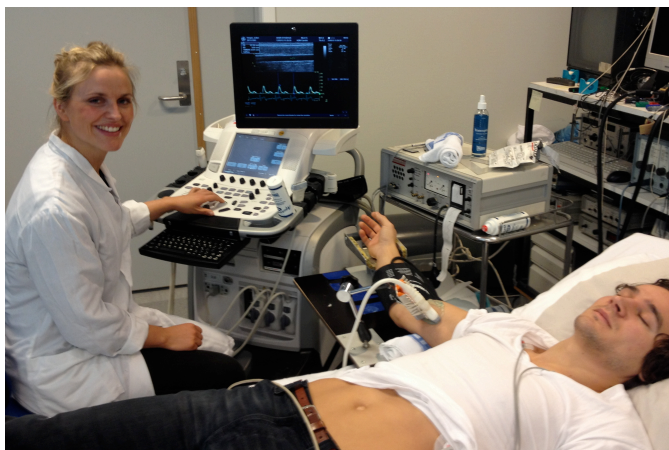


Figure 1: oppsett under forsøket

2.4 Blodstrøms-mediert vasodilatasjon

For å undersøke blodstrømsmediert vasodilatasjon (flow mediatet dilatation = FMD) respons i a. brachialis ble det brukt en blodtrykksmansjett for å stimulere ischemi. EKG og hjerterefrekvens ble monitorert fortløpende. Etter 15 min hvile, ble baseline diameter og blodstrømmen målt med UL Doppler i 1 min. Målingene ble kalkulert ut i fra gjennomsnittsdata, hvert 10. sek, samlet i løpet av 1 min før mansjetten ble blåst opp. Mansjetten ble blåst opp til et høyere trykk enn arterie trykket (250mmHg) i 5 min. Kontinuerlig video opptak av bilde av a. brachialis ble tatt fra 15 sek. før deflasjon, til 3 min etter (Thijssen et al., 2011). Følgende parametre ble målt; maksimal- arterie diameter, blodstrøm og tiden det tok å nå disse toppregistreringene.

2.5 Data analyser

Bilder av a. brachialis ble forstørret på en høyoppløselig skjerm (Vivid E9). Målinger ble gjort, med langsgående bilder hvor lumen intima visualiseres, i ende diastole, ved å bruke R-bølgen på EKG. Baseline diameter (mm.), baseline blodstrøm (ml/min.), og hjerterefrekvens ble kalkulert som gjennomsnittet av 10-sekunders intervall av innsamlet data i løpet av 1 minutt før mansjetten ble blåst opp.

FMD respons er presentert som relativ (%) økning fra foregående målt baseline diameter. Alle Ultralyd bildene ble tatt og analysert av samme operatør. Post-test analyser av diameter i a. brachialis ble manuelt målt på et bestemt punkt (ut i fra bilde kvaliteten) langs åren, med hjelp av en ultrasonic caliper på toppen av R-bølgen.

Arteriediameter og blodstrøm ble målt hvert 4. sek. de første 20 sek. etter deflasjon, etterfulgt av hvert 10. sek. for de gjenværende 3 min. med oppsamlet data, slik litteraturen anbefaler (Thijssen et al., 2011). FMD ble definert etter følgende formel:

Blodstrøms-mediert vasodilatasjon, FMD (%) = $[(100 \times \text{maks ende diastolisk diameter}) / \text{baseline ende-diastolisk diameter}] - 100$.

Blodstrøm ble kalkulert med doppler hastighet for hver hjertesykklus (fig. 2), og gir følgende formel: Gjennomsnittshastighet x arterie areal ($\pi \times \text{radius}^2$). Disse verdiene ble brukt til å kvantifisere respons fra hyperemien.

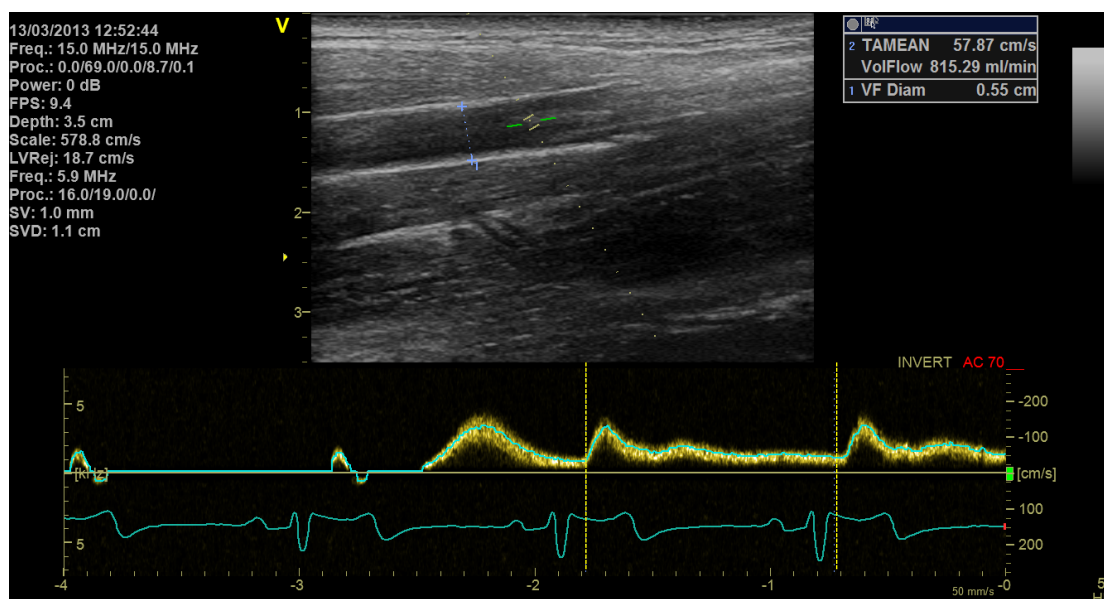


Figure 2: Skjerm bilde fra Vivid E9 under forsøkene. Øverst ses bilde av a. brachialis under reaktiv hyperemi. Blå linje markerer diametermåling. Øverst i høyre hjørne vises gjennomsnittsblodstrøm (57,87cm/sek) kalkulert av maskinen, og Volum/flow måling (815,29 ml/min). EKG vises nederst (grønn kurve). Gul volumkurve, sekvensinndelte med 2 stiplete langsgående linjer som viser et hjerteslag.

2.6 Statistiske analyser

Statistiske analyser ble utført med bruk av SigmaPlot 12,5 (Systat Software, Chicago, IL) Alle data er presentert som median (interquartile range, IQR.), med mindre det er presisert noe annet. Vi brukte non-parametrisk statistisk metode “Kruskal – Wallis One Way Analysis of Variance on range” på grunn av få personer i hver gruppe. Statistisk signifikans ble vurdert som en p-verdi $<0,05$.

3 RESULTATER

3.1 Demografi

Det var ingen signifikante forskjeller i demografiske data mellom gruppene. Variablene er vist i tabell 1.

Tabell 1: Demografiske data: Resultatene er presentert som median (interquartil range). HF=hjertefrekvens, k:antall kvinner, m:antall menn. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

Parametre	Eliteklatrere (n=6)	Mosjonsklatrere (n=5)	Kontroller (n=11)
Alder (år)	27,0 (5,8)	28,0 (5,5)	28,0 (3,0)
Høyde (cm)	174,5 (13,7)	170,6 (11,0)	173,0 (20,0)
Vekt (kg)	69,0 (9,8)	63,0 (14,0)	69,0 (15,0)
BMI	22,4 (2,1)	21,5 (3,0)	21,9 (2,5)
HF (slag/min)	53,3 (10,0)	52,0 (9,0)	52 (10,0)
Kjønn (k:m)	1:5	4:1	6:5

3.2 Endotelfunksjon

Det var ingen signifikante forskjeller i endotelfunksjon, målt med FMD-metoden, mellom de 3 gruppene ($p = 0,561$). I følge den presenterte studien er økningen i FMD% hos eliteklatrere, sammenlignet med mosjonsklatrere og kontrollgruppen tilnærmet lik.

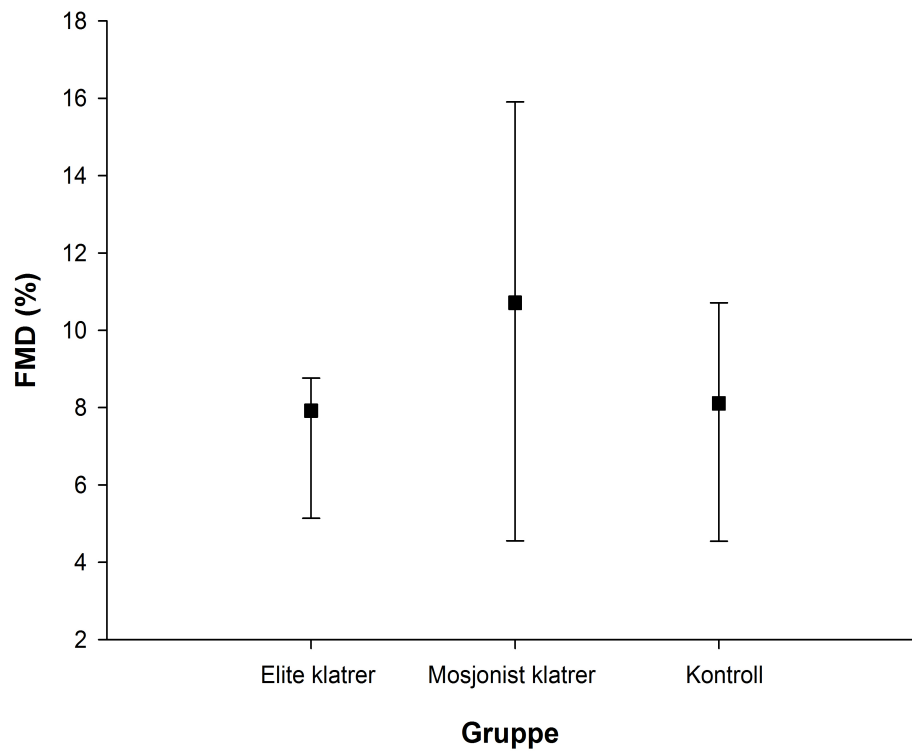


Figure 3: X-aksen; de tre ulike gruppene. Y-aksen; Endring i diameter uttrykt i %, fra hvile til maksimal diameter under reaktiv hyperemi, FMD(%). Resultatene er vist som median og IQR. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

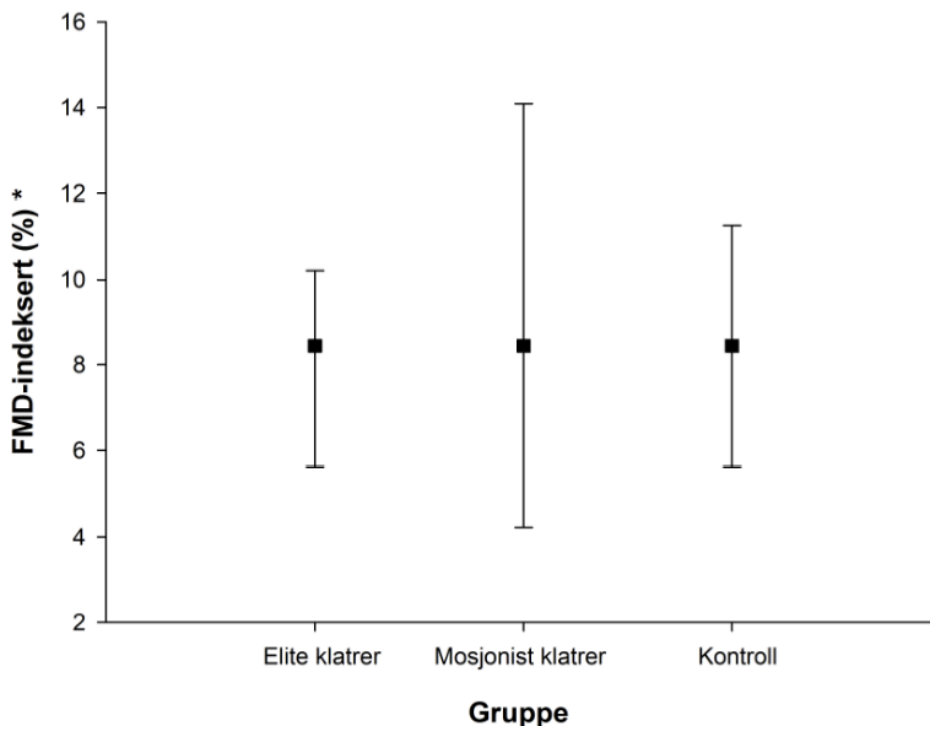


Figure 4: X-aksen; gruppeinndeling. Y-aksen; *FMD-indeksert med følgende formel: $((\text{utgangsdiameter (mm)}/\text{BMI vekt}/\text{høyde}^2)/0,1623) \times \text{FMD\%}$

3.3 Arteriediameter

Eliteklatrerne hadde en signifikant større diameter på a. brachialis sammenlignet med mosjonsklatrerne ($p = 0,014$). Vi observerte ingen signifikant forskjell i diameter mellom eliteklatrere og kontrollgruppe (fig.5). Dette funnet fulgte også ved maksimal målt lumen diameter under reaktiv hyperemi, hvor det var forskjeller mellom klatregruppene ($p = 0,023$). Det ser ut som om det er en sammenheng mellom klatrenivå og størrelsen på arterien. Når vi rangerer klatrerne fra 1-11, der 1 er best, og gjør en regresjonsanalyse i forhold til diameter finner vi $y = 4,27 - 0,11x$, hvor y er funksjonen til grafen ($r^2 = 0,57$). Resultatene vises i figur 6.

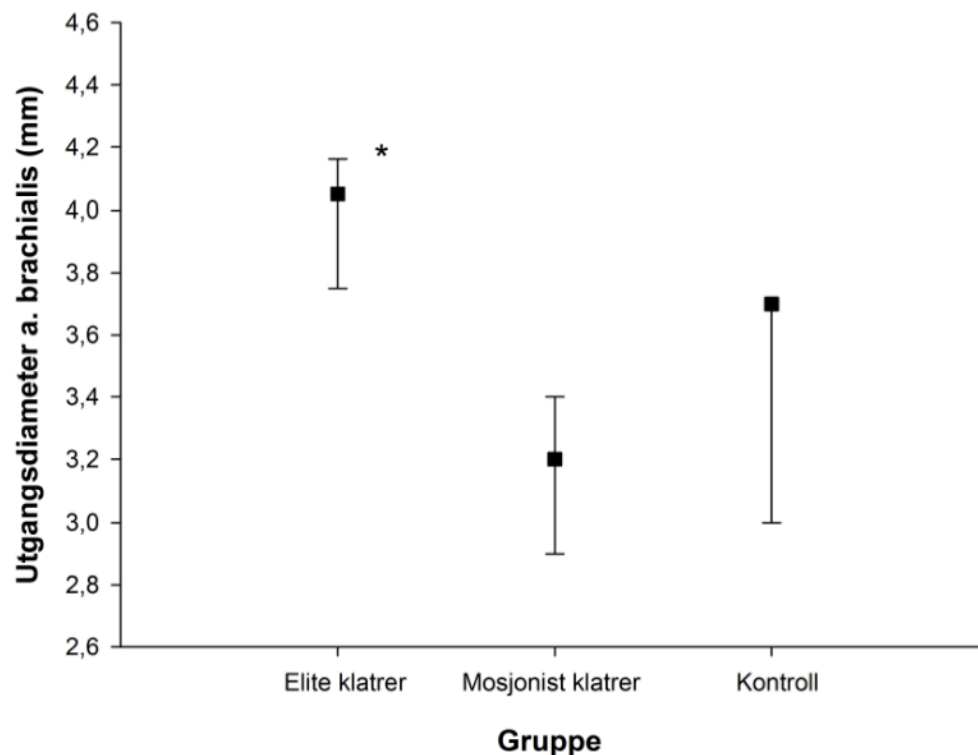


Figure 5: X-akse; gruppeinndeling. Y-akse; utgangsdiameter (mm) målt i hvile. Resultatene er fremstilt som median (IQR). * - Representerer statistisk signifikans mellom eliteklatrerne og mosjonistklatrerne

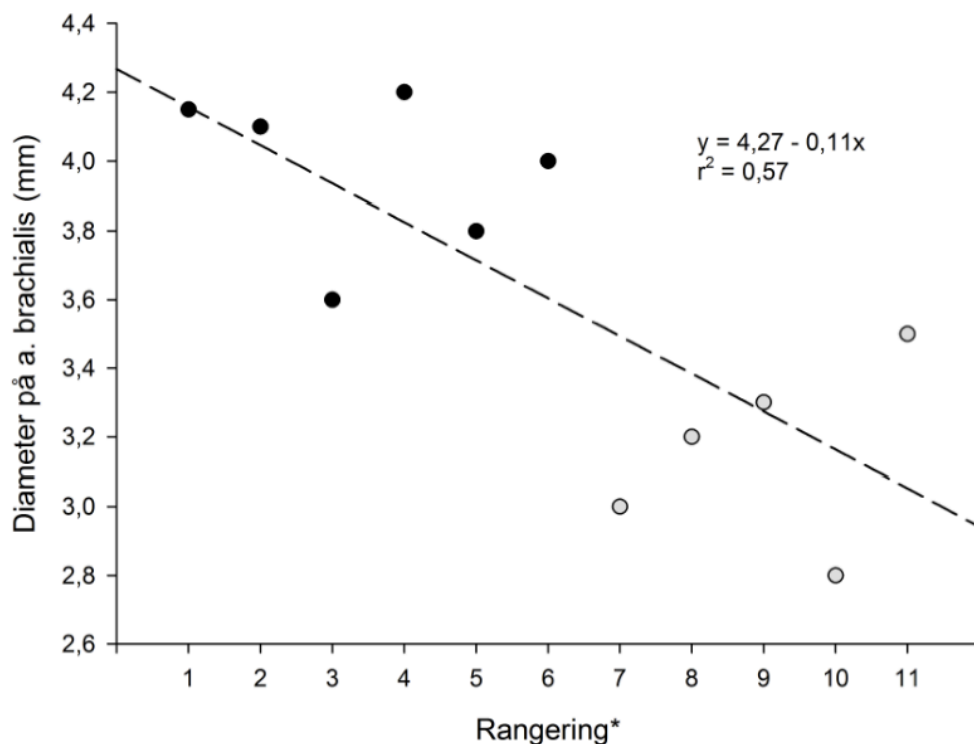


Figure 6: Regresjonsanalyse av utgangsdiameter i a. brachialis (mm) i forholdt il rangering av klatrerne, 1 er beste klatrer, 2 nest beste osv.

3.4 Blodstrøm

Det var ingen signifikant forskjell i hvileblodstrøm mellom de tre gruppene (fig.7). Det var imidlertid en tendens til høyere blodstrøm hos eliteklatrerne ($p = 0,127$). Ved målinger av blodstrømmen etter 5 minutter avklemming av a. brachialis ser vi tilsvarende forløp som i hvile, det vil si ingen signifikant forskjell ($p = 0,134$), men en tendens til høyere maksimal blodstrøm dess bedre klatrer (fig.8-9). Medianverdi hos eliteutøverne var 648 (435) ml/min. Når vi sammenligner maksimal blodstrøm i forhold til utgangsdiameter (fig.10) ser vi en tendens til samvariasjon, hvor større utgangsdiameter gir større maksimal blodstrøm.

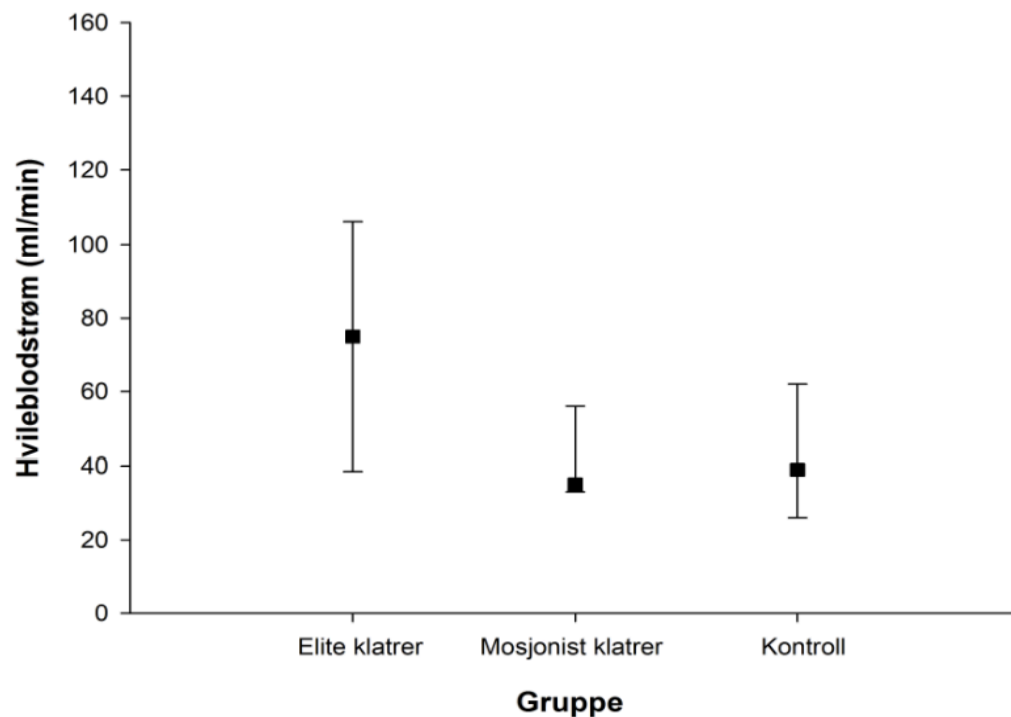


Figure 7: X-akse: gruppeinndeling. Y-akse: Hvileblodstrøm (ml/min) median (IQR). Grafen viser en tendens til at eliteklatrere har en større blodstrøm i hvile sammenlignet med kontrollgruppene.

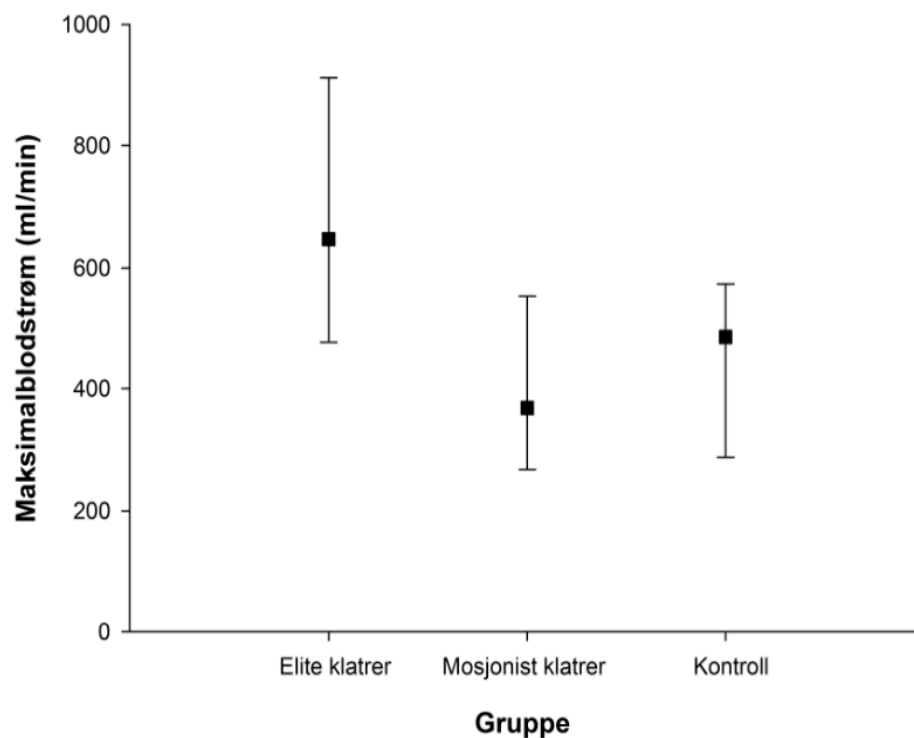


Figure 8: X-akse: gruppeinndeling. Y-akse: Maksimal blodstrøm (ml/min), median (IQR). Vi ser en tendens til at maksimal blodstrøm er større hos eliteklatrerne

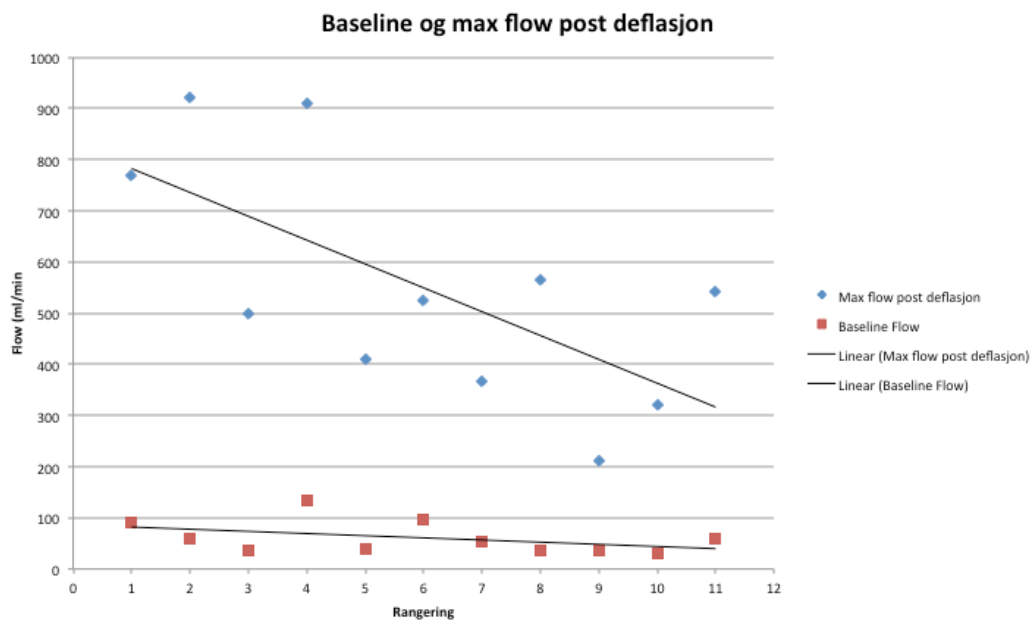


Figure 9: X-akse: rangering av klatrerne hvor 1 er beste klatrer, 2 er nest beste osv. Y-akse: Blodstrøm (ml/min), median (IQR). Nedertse graf representerer hvileblodstrøm, øverste graf maksimal blodstrøm under reaktiv hyperemi.

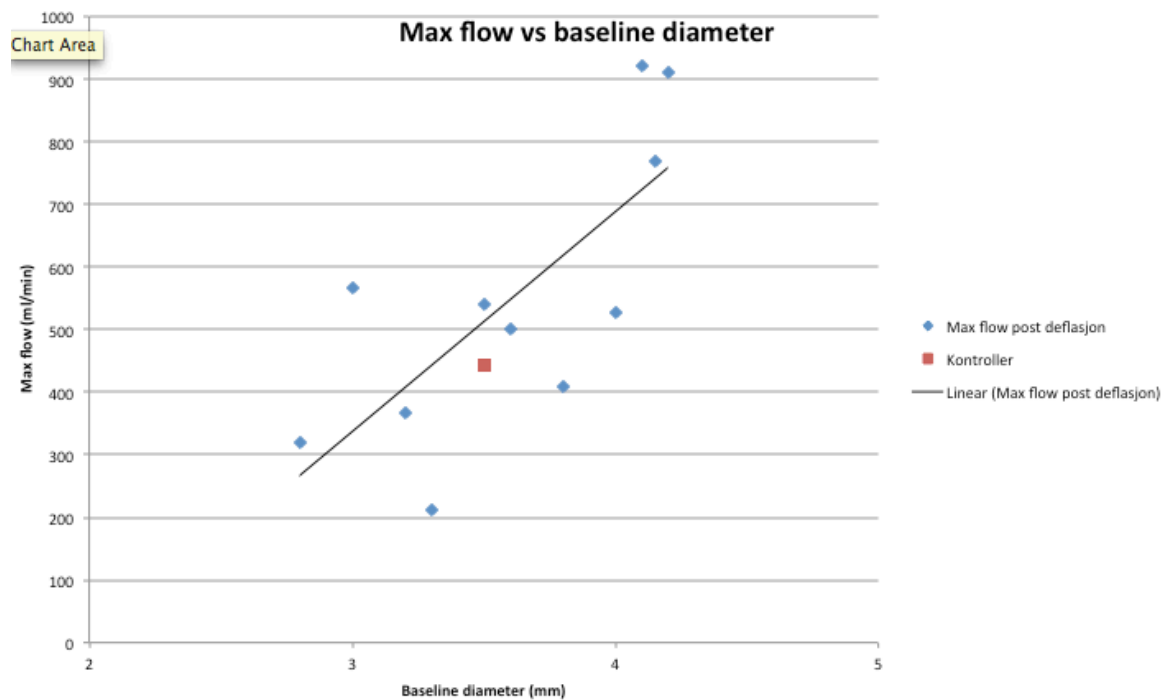


Figure 10: Sammenheng mellom utgangsdiameter (mm), X-akse, og maksimal blodstrøm (ml/min) etter ischemisk stimulus (Y-akse) hos begge klatregruppene. Rød dott representerer gjennomsnittet av mosjonistgruppen. Tendensen tilsier at større utgangsdiameter i a. brachialis gir en større maksimal blodstrøm under reaktiv hyperemi.

4 DISKUSJON

Hovedfunnet i denne studien er en tendens til større diameter i a.brachialis og høyere maksimal blodstrøm hos sportsklatrerne på elitenivå sammenlignet med mosjonister og friske kontroller. Vi finner imidlertid ingen forskjell i endotelfunksjon mellom sportsklatrere på elitenivå og friske kontroller.

Resultatene er i samsvar med tidligere studier på eliteutøvere i idretter der armene brukes mye, som squash, kanopadling og svømming (Green et al., 2013; Walther et al., 2008). I disse studiene har det også blitt observert signifikant større diameter i a.brachialis sammenlignet med kontroller. Tilsvarende funn har også blitt presentert for arterier i beina hos løpere på elitenivå (Green et al., 2013).

4.1 Arteriediameter

I vår studie fant vi signifikant større utgangsdiameter hos eliteklatrerne sammenlignet med mosjonsklatrerne. Denne forskjellen fant vi ikke i forhold til kontrollgruppen. Muligens er dette et resultat av at flere kandidater i kontrollgruppen tidligere har vært aktive idrettsutøvere. Det er vist bedret vaskulær funksjon etter trening som intervensjon hos utrente (Clarkson et al., 1999). Det er også vist at karsystemet tilpasser seg raskt ved f.eks skade og muskelatrofi (Olive, Dudley, & McCully, 2003). Våre funn hvor ”bredde”-kontrollgruppen ikke skiller seg ut gir grunn til å tro at solid grunntrening gir langvarige endringer i karsystemet.

Siden vi i denne studien valgte å se på sportsklatrere er det klare begrensninger ved å finne grupper som er store nok til å gi valid teststyrke. Til tross for dette, har tendensen hvor man ser en større utgangsdiameter hos aktive idrettsutøvere blitt observert tidligere. Flere studier har vist en tydelig og inverse relasjon mellom baseline-diameter og FMD, hvor større arterier har redusert kapasitet til dilatasjon enn mindre arterier (Dawson et al., 2013). Interessant er det at noen studier har demonstrert at kun måling av utgangsdiameter i a. brachialis viser korrelasjon med kliniske utfall (de utvikler ikke sykdom) tilnærmet like bra som måling av FMD. En mulig forklaring på dette kan være at større diameter, gir mindre FMD% fordi skjærekreftene som genereres ser ut til å være mindre i større årer (Flammer et al., 2012).

Når vi indekserer FMD i forhold til utgangsdiameter og BMI er det tilnærmet ingen forskjell mellom gruppene. En studie gjort på vaskulær remodellering etter ryggmargsskade fant signifikante forskjeller i baselinediameter mellom de skadede og kontrollgruppen. Når de korregerer for muskelvolum er det ingen forskjell, og de konkluderer med at blodstrøm pr. enhet muskelmasse er tilnærmet lik for gruppene som er undersøkt (Olive et al., 2003). Ut i fra dette burde vi tatt med mål på muskelvolum som en parameter i studien. Dette kunne muligens gitt oss bedre data for å finne samvariasjon mellom de ulike fysiologiske endringene som forekommer i sirkulasjonssystemet etter langvarig fysisk trening.

4.2 Blodstrøm

Et annet funn vi observerte var en sammenheng mellom stor utgangsdiameter og mengden blodstrøm. Den økte blodstrøm var mest tydelig under reaktiv hyperemi (figur 8). En trolig

forklaring på dette kan være at eliteklatrerne har større muskelmasse, og at de etter mange år med trening har utviklet kollateraler til motstandskar som gjør at total perifer motstand (TPM) går ned. Muligens kan det også være slik at arteriolene har en proporsjonal diameterøkning tilsvarende den vi ser i a. brachialis hos eliteutøverne, som bidrar til redusert TPM og økt blodstrøm etter ischemisk stimulus.

Det er gjort studier hvor man måler mikrosirkulasjon i motstandskar med pletysmografi. Denne teknikken egner seg godt til å se på variasjoner i blodstrøm ved infusjon av ulike substanser som fremmer og hemmer vasodilatasjon på individnivå, men multiple ulikheter i genetikk, blodtrykk, lipidnivå osv. gjør denne metoden uegnet for å finne konklusjoner på gruppenivå (Dawson et al., 2013). Det er nærliggende å tro at siden vi ikke har gode nok metoder for å måle sirkulasjonen på mikronivå, er resultater fra FMD metoden representativ for den systemiske sirkulasjonen og derfor satt som standard.

Kingswell viste at atleter som har vært eksponert for fysisk trening over flere år har økt respons på acetylcholin, og dermed en større endotel-avhengig dilatasjonsreserve. Denne tilpasningen øker blodstrømskapasiteten under- og imellom treningsøkter (Kingswell, Sherrard, Jennings, & Dart, 1997). Det er også postulert teorier om at økt oksidativt stress ved trening, trigger oppregulering av antioksidierende enzymer, som dermed bedrer de sirkulatoriske forholdene (Dawson et al., 2013). Sirkulasjonen reguleres og påvirkes av flere forhold som vi ikke har tatt med i denne studien. FMD-metoden egner seg først og fremst til å måle Nitrogen oksid sin effekt, og gir ingen informasjon om konfunderende faktorer.

4.3 Endotelfunksjon

Vi fant ingen signifikante forskjeller i FMD% mellom de tre gruppene vi undersøkte. Det er tidligere gjort flere studier på eliteutøvere, hvor resultatene er varierende. En studie fant proporsjonal samvariasjon mellom VO_2 -max og FMD respons (Kasikcioglu et al., 2005). I motsetning til dette konkluderte en annen studie, gjort på flere grupper toppidrettsutøvere, med at man ikke finner bedret FMD respons hos godt trente individer.

Det er nærliggende å tro at til tross for ulike treningsformer med stor variasjon i fysiologiske stimuli, forekommer systemiske endringer i større grad, enn lokale tilpasninger, i karsystemet. Dette støttes av en studie gjort på tennisspillere, som fant signifikante antropometriske ulikheter etter langvarig fysisk stimuli mellom overekstremitetene, men ingen evidente forskjeller i endotelets aktivitet og produksjon av NO. (Ved å sammenligne to ekstremiteter med ulik treningsbelastning hos samme individ utelukkes flere konfunderende faktorer) (Green, Fowler, O'Driscoll, Blanksby, & Taylor, 1996).

Vi vet at fysisk aktivitet er en forebyggende faktor mot hjerte-karsykdom. Om man tar en gruppe utrente og setter de på et treningsopplegg, har studier vist at i løpet av en 10 ukers periode vil de få forbedret FMD% (Clarkson et al., 1999). Initielt vil treningspåkjenning føre til oppregulering av ulike signalsystemer for genekspresjon og produksjon av vasoaktive substanser, som dernest vil føre til økt biotilgjengelighet av blant annet NO og gi bedret endotelfunksjon som resultat (Green et al., 2014).

Muligens er det slik at stor mengde trening over lang tid fører til strukturelle endringer som bedrer vaskulær funksjon, men dette lar seg ikke måle med FMD-metoden. Det er spekulert i at langvarig fysisk aktivitet etter hvert vil føre til et nytt steady-state nivå i blodårene, og

”normalisering” av den forbedrede funksjonen (Green et al., 2013; Kingwell et al., 1997). Hvordan dette kan måles er foreløpig noe uklart. Man kan også stille spørsmål om det er moderat aktivitet som er ideelt, vs. høyintensitet (høyt nivå), for positiv effekt på kardiovaskulær systemet? Og om det er bedre med variert trening, enn spesialiserte aktivitetsformer?

Alle kandidatene i denne studien er aktive, unge, friske og normalvektige. Til tross for ulike trenings- former og mengde finner vi lite divergens i tallmateriale.

4.4 Studiens begrensninger

Prinsippene for måling av FMD med UL er enkel, men gjennomføring med manuell måling er teknisk utfordrende og krever øvelse for å kunne gi standardiserte, reproducerbare resultater. Dette gjør analyseteknikken operatørvhengig, og medgjør stor risiko for observatør bias.

Det ble ikke tatt hensyn til menstruasjonssyklus hos de kvinnelige deltagerne, i følge retningslinjer skal det ideelt gjøres forsøk dag 1-7 i syklus, da Østrogen nivåene er lavest.

Administrasjon av nitroglycerin for å måle endotel-uavhengig vasodilatasjon ble ikke implementert i studien.

Analysene ble ikke gjort blindet. Populasjonene var representert med individuelle variasjoner i forhold til nivå og treningsmengde, f. eks. representerer en av klatrerne verdenseliten, og flere av kontrollpersonene har tidligere drevet med idrett på høyt nivå, bl. a. fotball og løping. Dette kan medvirke til utydelige resultater.

Observasjonsstudier har ikke kunnet forklare den direkte effekten av langtids adaptasjon ved spesifikke treningsformer (Dawson et al., 2013; Green et al., 2013; Kasikcioglu et al., 2005). I den presenterte studien er det en liten utvalgsstørrelse som gjør det vanskelig å gjøre klare tolkninger. Ved valg av sportsklatrere som elite populasjon er det ikke gjennomførbart å inkludere en større kohort. Vi undersøkte ikke lean body mass, til tross for at en studie viste sterk korrelasjon mellom arteriediameter og muskel volume (Olive et al., 2003), som indikerer at vaskulære og muskulære tilpasninger muligens skjer samtidig.

5 Konklusjon

Den presenterte studien finner ingen forskjell i FMD (%) mellom gruppene. Vi fant en statistisk signifikant større utgangsdiameter hos eliteutøverene sammenlignet med mosjonistklatrerne. Denne forskjellen fant vi ikke når vi sammenligner med kontrollgruppen (som består av blandt andre tidligere idrettsutøvere). Vi ser en tendens til at større utgangsdiameter gir større maksimal blodstrøm, og ved rangering av klatrerene ser det ut til at dess bedre klatrer, jo større er den maksimale blodstrømmen. Ikke-signifikante resultater reflekterer muligens en for liten teststyrke. Eventuelt så er det nødvendig å implementere flere forhold som påvirker vasomotoriske funksjon for å konkludere hva angår kar-status hos toppidrettsutøvere. Muligens er det behov for et nytt studiedesign for å måle langtidseffektene av flere år med stor fysisk treningsbelastning.

Referanseliste

- Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D., . . . Deanfield, J. E. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340(8828), 1111-1115.
- Clarkson, P., Montgomery, H. E., Mullen, M. J., Donald, A. E., Powe, A. J., Bull, T., . . . Deanfield, J. E. (1999). Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol*, 33(5), 1379-1385.
- Dawson, E. A., Green, D. J., Cable, N. T., & Thijssen, D. H. (2013). Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985), 115(11), 1589-1598. doi: 10.1152/jappphysiol.00450.2013
- Flammer, A. J., Anderson, T., Celermajer, D. S., Creager, M. A., Deanfield, J., Ganz, P., . . . Lerman, A. (2012). The Assessment of Endothelial Function: From Research Into Clinical Practice. *Circulation*, 126(6), 753-767. doi: 10.1161/circulationaha.112.093245
- Green, D. J., Dawson, E. A., Groenewoud, H. M., Jones, H., & Thijssen, D. H. (2014). Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated?: A meta-analysis. *Hypertension*, 63(2), 376-382. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02044
- Green, D. J., Fowler, D. T., O'Driscoll, J. G., Blanksby, B. A., & Taylor, R. R. (1996). Endothelium-derived nitric oxide activity in forearm vessels of tennis players. *J Appl Physiol* (1985), 81(2), 943-948.
- Green, D. J., Rowley, N., Spence, A., Carter, H., Whyte, G., George, K., . . . DH, J. T. (2013). Why isn't flow-mediated dilation enhanced in athletes? *Med Sci Sports Exerc*, 45(1), 75-82. doi: 10.1249/MSS.0b013e318269affe
- Kasikcioglu, E., Oflaz, H., Kasikcioglu, H. A., Kayserilioglu, A., Umman, S., & Meric, M. (2005). Endothelial flow-mediated dilatation and exercise capacity in highly trained endurance athletes. *Tohoku J Exp Med*, 205(1), 45-51.
- Kingwell, B. A., Sherrard, B., Jennings, G. L., & Dart, A. M. (1997). Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol*, 272(3 Pt 2), H1070-1077.
- Mitchell, J. H., Haskell, W., Snell, P., & Van Camp, S. P. (2005). Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol*, 45(8), 1364-1367. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.015
- Mohler, E. R., 3rd, Sibley, A. A., Stein, R., Davila-Roman, V., Wyatt, H., Badellino, K., . . . Foster, G. D. (2013). Endothelial function and weight loss: comparison of low-carbohydrate and low-fat diets. *Obesity (Silver Spring)*, 21(3), 504-509. doi: 10.1002/oby.20055
- Moncada, S., & Higgs, A. (2006). Normal endothelium *The Vascular Endothelium 1* (pp. 1-3). Springer Verlag Berlin Heidelberg.
- Olive, J. L., Dudley, G. A., & McCully, K. K. (2003). Vascular remodeling after spinal cord injury. *Med Sci Sports Exerc*, 35(6), 901-907. doi: 10.1249/01.MSS.0000069755.40046.96
- Thijssen, D. H., Black, M. A., Pyke, K. E., Padilla, J., Atkinson, G., Harris, R. A., . . . Green, D. J. (2011). Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 300(1), H2-12. doi: 10.1152/ajpheart.00471.2010
- Vinay Kumar, R. S. C., Stanley L. Robbins. (2002). Acute and Chronic inflammation *Basic pathology* (Vol. 7, pp. 48-51). The Curtis Center Philadelphia, Pennsylvania.
- Walther, G., Nottin, S., Karpoff, L., Perez-Martin, A., Dauzat, M., & Obert, P. (2008). Flow-mediated dilation and exercise-induced hyperaemia in highly trained athletes: comparison of the upper and lower limb vasculature. *Acta Physiol (Oxf)*, 193(2), 139-150. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01834.x